



TITLE:

# 造血幹細胞移植患者におけるミコフェノール酸の適正使用を目指した薬物動態及び薬効のモデル解析に関する研究( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

吉村, 和晃

---

CITATION:

吉村, 和晃. 造血幹細胞移植患者におけるミコフェノール酸の適正使用を目指した薬物動態及び薬効のモデル解析に関する研究. 京都大学, 2017, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20317>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開

( 続紙 1 )

京都大学	博士(薬学)	氏名	吉村 和晃
論文題目	造血幹細胞移植患者におけるミコフェノール酸の適正使用を目指した薬物動態及び薬効のモデル解析に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>ミコフェノール酸モフェチル(MMF)はイノシンモノリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害し、T及びBリンパ球の増殖を抑制することから、臓器移植後の拒絶反応や造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)の抑制に使用されている。MMFの活性体であるミコフェノール酸(MPA)の薬物動態は個体間・個体内変動が大きいと、血中濃度モニタリングに基づく投与設計が推奨されている。しかし、腎移植後の目標血中濃度に関するエビデンスは確立しているが、造血幹細胞移植時における血中濃度モニタリングの有用性に関する情報は不足している。そこで著者は、造血幹細胞移植時におけるMPAの適正使用を目的として、薬物動態と薬効のモデル解析を行った。まず、無アルブミン血症ラット(NAR)を用いて遊離型MPA濃度測定の有用性について検討した。続いて、造血幹細胞移植患者を対象とし、MPAの薬物動態と薬効の母集団モデル解析を行い、変動因子の抽出を行った。さらに、臍帯血移植患者において、急性GVHD予防及び好中球生着日数と関連するMPAの薬物動態・薬効マーカーについて検討した。以下に得られた新知見を示す。</p>			
<p>I. タンパク結合率の変化がミコフェノール酸の薬物動態及び薬効に与える影響</p> <p>MPAのタンパク結合率は97～99%と非常に高く、低アルブミン血症を呈する患者ではMPAの薬物動態と薬効の変動が予想される。そこで、タンパク結合率の変化がMPAの薬効に与える影響を定量的に評価するためNARを用いた検討を行った。MPAと主代謝物であるMPAグルクロナイド(MPAG) 血漿中濃度、及び薬効の指標であるinosine-5'-monophosphate dehydrogenase(IMPDH)活性値を用いて非線形混合効果モデル(NONMEM)による解析を行った。その結果、IMPDH活性阻害に対する遊離型MPA濃度のIC<sub>50</sub>値はNAR及び対照ラットにおいて同一であることが明らかとなった。さらに、モデル解析から得られたパラメータを用いてシミュレーションを行った。その結果、血漿中MPA濃度に基づき投与量を調節した場合、MPAのタンパク結合率の低下に伴い、遊離型MPAのAUCは直線的に増加するものの、IMPDH活性は非線形的に阻害されることが判明した。</p>			
<p>II. 造血幹細胞移植患者におけるミコフェノール酸の母集団薬物動態・薬効解析</p>			

造血幹細胞移植患者49症例から得られた内服開始後1及び3週目におけるMPAとMPAG及び活性代謝物であるMPAアシルグルクロナイド(AcMPAG)血漿中濃度及びIMPDH活性を用いて母集団解析を行った。内服後のMPA及び2種の代謝物濃度はそれぞれ1-コンパートメントモデルで近似され、MPAGの約30%が腸肝循環を受けることが判明した。また、IMPDH活性は血漿中MPAのみで阻害を受ける最大効果モデルとして表現された。さらに、薬物動態の変動因子として、アルブミン濃度、腎機能、下痢の有無が抽出されたため、これらの変動因子の影響についてシミュレーションを行った。その結果、腎機能障害や下痢の発現によりMPAの腸肝循環率が上昇し、IMPDH活性が変動することを明らかとした。一方、臨床で起こりうるアルブミン濃度の低下では、血漿中MPA濃度は変動するものの、IMPDH活性への影響はほとんどないことが明らかとなった。従って、腎機能及び下痢を考慮したMPAの投与設計の必要性が示唆された。

### III. 急性GVHD予防及び好中球生着と関連するミコフェノール酸の薬物動態・薬効マーカーの検討

臍帯血移植を受けた35症例を対象に、急性GVHD発症及び好中球の生着日数に影響を与える因子についてレトロスペクティブに解析した。その結果、消化管急性GVHD発症患者において、内服開始後1及び3週目におけるAcMPAGのAUC<sub>0-24</sub>が有意に高値を示した。一方、MPAの薬物動態や薬効に関連する遺伝子多型及び患者背景情報は、急性GVHD発症と関連しなかった。また、早期に生着が認められた患者では、1週目の遊離型MPAのAUCが有意に高値を示し、Kaplan-Meier解析やROC曲線解析においても、遊離型MPAのAUCと生着との間に有意な関連が認められた。従って、生着日数の短縮のためには遊離型MPA濃度を指標とした投与設計が有効であり、一方AcMPAG濃度は消化管急性GVHDの発症マーカーとなり得ることが示唆された。

以上、著者は無アルブミン血症ラット及び造血幹細胞移植患者において、MPAの薬物動態と薬効のモデル解析を行い、薬物動態及び薬効の変動因子を抽出した。さらに、シミュレーション研究によって変動因子の寄与を定量的に評価することで、個別化投与設計に必要な情報を明らかとした。また、臍帯血移植患者における急性GVHD予防及び好中球生着日数と関連するMPA薬物動態の指標を新たに見出した。本研究成果は、造血幹細胞移植患者におけるMPAの適正使用において、有用な知見になると考える。

(論文審査の結果の要旨)

ミコフェノール酸(MPA)は、造血幹細胞移植後の拒絶反応抑制に重要な薬物である。しかし、個体間変動が大きく、その適正使用にあたり薬物動態及び薬効に与える変動因子の同定が必須である。申請者は、MPAの薬物動態と薬効のモデル解析と臨床アウトカムとの関連解析を実施し、以下の新知見を得た。

無アルブミンラットを用いてMPAの薬効に与える影響を定量的に評価したところ、MPAのタンパク結合率の低下に伴い、遊離型MPAの血中濃度は直線的に増加するものの、薬理活性は非線形性を示すことを明らかにした。また、造血幹細胞移植患者49症例から得られた臨床データを用いてモデル解析を実施したところ、腸管循環を考慮した予測性の高い薬物動態モデルの構築に成功し、腎機能、下痢及びC反応性タンパクが変動因子となることを見出した。さらに、代謝物であるMPAアシルグルクロナイド濃度及び遊離型MPA濃度は、消化管急性移植片対宿主病の発症マーカーとなり得ることが示唆された。本研究成果は、造血幹細胞移植患者におけるMPAの適正使用において、有用な知見になると考える。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29年2月24日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。